

ANNEE 1963

THÈSE

813

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Nicole BLUM

née le 24 octobre 1937, à Paris XII^e

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LE MÉTABOLISME DU FER

CHEZ LES DESCENDANTS D'HEMOCHROMATOSE

Président : Mr. SCHAPIRA, Professeur

ANNEE 1963

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Nicole BLUM

née le 24 octobre 1937, à Paris XII^e

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LE MÉTABOLISME DU FER

CHEZ LES DESCENDANTS D'HEMOCHROMATOSE

Président : Mr. SCHAPIRA, Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Gaston CORDIER
2^e ASSESSEUR Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2^e CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	LEGER (L.)
	ABOULKER (P.)
Cliniques chirurgicales	PATEL (J.)
	CORDIER (G.)
	GOSSET (J.)
	SICARD (A.)
	OLIVIER (Cl.)
	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	HUGUIER (J.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	CASTAIGNE (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MILLIEZ (P.)
	LENÈGRE (J.)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	BROUET (G.)
	BARIÉTY (M.)
	SÈZE (S. de)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
	DEBRAY (C.)
	GENNES (L. de)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Richat)	DEROT (M.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DAVID (M.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	GARCIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	LACOMME (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	MERGER (R.)
Cliniques obstétricales	VARANGOT (J.)
	RENARD (G.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	AUBRY (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	LELONG (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	BERNARD (E.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MICHAUX (L.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	COSTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	ROUX (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	GAULTIER (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	PADOVANI (P.)
Clinique toxicologique	DOMART (A.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	POILLEUX (F.)
Séméiologie médicale	COUVELAIRE (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	TURPIN (R.)
Clinique urologique (Necker)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAGLIFO Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRÉ (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.)
Obstétrique	MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.) AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pathologie médicale	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pédiatrie-Puériculture	

	MM.		MM.
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	{ pr. s. ch. DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf.	Psychiatrie infantile	{ DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Physique médicale	{ pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Pneumo phthisiologie	{ KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	{ CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
		Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale . . .	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique . .	BARUK (H.)
Clinique obstétricale . . .	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	{ BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine		
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	
Bibliothécaire	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

en témoignage de ma profonde affection

A toute ma famille

A tous mes amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153510_0004

A Monsieur le Professeur SCHAPIRA

qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse,
et que j'espère ne pas décevoir.

A monsieur le Professeur J.C. DREYFUS

en remerciement de l'aide généreuse
qu'il m'a prodiguée et de sa grande
patience.

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Docteur BENDA

Monsieur le Docteur CALVET

Monsieur le Docteur UHRY

Monsieur le Professeur TURPIN

Monsieur le Docteur SCHWOB

Monsieur le Professeur agrégé LAGRUE

Monsieur le Professeur LAMOTTE

Monsieur le Professeur Gilbert DREYFUS.

I N T R O D U C T I O N

L'hémochromatose idiopathique, à laquelle est consacrée ce travail, est caractérisée par une surcharge primitive en fer, sans cause extérieure connue. Si ses manifestations cliniques et biochimiques sont bien individualisées, elle pose encore à l'heure actuelle des problèmes génétiques et pathogéniques sur lesquels nous insisterons plus particulièrement.

Nous commencerons cette étude par un rappel du métabolisme du fer, d'abord chez le sujet normal, puis chez le sujet atteint d'hémochromatose idiopathique.

1^{ère} Partie : Rappel du métabolisme normal du fer.

Le fer est dans l'organisme le moins rare des éléments rares. Son métabolisme est particulier par le fait que sa régulation est assurée par l'absorption digestive, et non par l'excrétion du surplus qui est très minime (sauf par hémorragie). Si l'absorption digestive est augmentée, l'excrétion reste presque aussi minime et la surcharge s'installe.

A - Généralités sur les Techniques d'exploration du métabolisme du fer

Les diverses techniques dont nous disposons sont de deux ordres :

- Les dosages du fer avec étude des bilans.
- L'emploi du fer radio actif permettant une étude plus dynamique.

I) Les dosages du fer

Sans entrer dans les détails techniques, voici les principaux dosages à effectuer ;

a/ Fer des aliments

Le fer total des aliments est minéralisé sous forme de sel ferreux ou ferrique, puis dosé par colorimétrie.

Le fer utilisable des aliments peut être dosé directement par divers réactifs (réducteurs, acides)

b/ Fer des tissus et des humeurs

- le fer total est dosé de la même façon que le fer des aliments.

- le fer héminique est dosé par extraction de l'hémine par un solvant approprié.

- le fer non héminique est extrait par certains réactifs puis dosé.

- enfin on constate dans certains tissus comme le muscle, qu'il reste une petite quantité de fer indosable = (le fer dissimulé)

c/ Fer sérique et épreuve d'hypersidérémie provoquée

1/ Le fer sérique est extrait par HCl 6 N puis dosé.

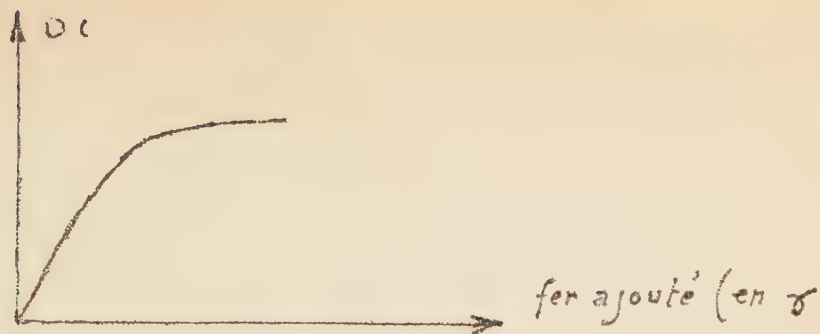
2/ L'épreuve d'hypersidérémie provoquée consiste en l'absorption par voie orale d'un sel ferreux suivie du dosage du fer sérique.

Le fer sérique est dosé avant la prise orale, puis 1 h 1/2, 2 h 1/2, 5 h après. On trace la courbe des résultats comme on le fait pour une hyperglycémie provoquée : Normalement le fer sérique est avant la prise de 120 % /100 cc de sang. La flèche d'hypersidérémie se situe vers 220 % et le retour à la normale s'effectue en 5 heures environ. Cette épreuve reflète l'absorption digestive du fer sérique. Elle est actuellement remplacée par :

d/ L'étude in vitro de la capacité de fixation du fer par le sérum.

Dans le sérum le fer est transporté lié à une protéine la sidérophiline; le complexe formé est coloré en rose, on peut donc effectuer un dosage colorimétrique.

-- On mesure d'abord la capacité latente de fixation de la sidérophiline. En effet normalement la sidérophiline n'est saturée qu'au tiers environ de sa capacité. Si on ajoute au sérum sanguin des quantités croissantes de fer, la densité optique augmente jusqu'à un palier correspondant à la capacité latente (environ 200 %)



Si à cette valeur de la capacité latente on ajoute la valeur du fer sérique (120 γ /100 cc) on obtient la capacité totale de fixation (320 γ environ).

On définit comme coefficient de saturation le rapport :

$$\frac{\text{fer sérique}}{\text{capacité totale de saturation}} = 0,39 \text{ normalement}$$

e/ Fer des excréta.

Il est dosé par des méthodes identiques à celles employées pour doser le fer des aliments.

2) Emploi des isotopes radioactifs

On dispose de deux isotopes radioactifs du fer :

Le ^{59}Fe , le plus utilisé, a une période de 47 jours. Il est détecté par l'émission de rayons β au compteur Geiger Muller, et plus récemment par l'émission de rayons γ au compteur à scintillations.

Le ^{55}Fe a une période de 4 ans. Il émet des rayons X plus difficilement détectables car de faible énergie.

Dans l'usage des isotopes radioactifs, il convient d'observer quelques précautions : il faut opérer à doses traceuses pour ne pas modifier la teneur en fer de l'organisme.

La radioactivité émise doit être faible pour être sans danger pour le malade.

Enfin le sujet doit être en équilibre, afin que les quantités d'éléments utilisées pour l'anabolisme et le catabolisme soient égales pendant le temps considéré.

B - En pratique, les méthodes utilisées pour étudier le métabolisme normal du fer ont été les suivantes :

a/ La méthode des bilans

Très imparfaite, elle consiste à calculer la différence entre le fer ingéré et le fer éliminé dans les fécès, mais elle ne permet pas de distinguer le fer éliminé avant absorption digestive et après.

C'est pourtant par cette méthode que Lintzel en 1930 a découvert que les 9/10 du fer ingéré sont excrétés.

b/ Le dosage du fer sérique et l'épreuve d'hypersémie provoquée.

Cette dernière épreuve se fait classiquement par voie orale, telle que nous l'avons décrite ci-dessus, mais peut se faire aussi par voie intra-veineuse. On dose de même le fer sérique avant injection, puis on injecte 10 mg de sel ferreux, et on prélève le sang 5, 9, 30 minutes, 1, 2, 3 heures après.

Normalement le retour à la normale est lent, en 3 heures environ.

c/ Capacité de fixation in vitro (voir ci-dessus) est la méthode la plus courante.

d/ Utilisation du fer radioactif

Seule cette méthode permet de distinguer dans les fécès le fer excrété après absorption digestive, du fer excrété avant absorption. Elle mesure ainsi le pourcentage de fer absorbé.

RESULTATS

A) Rôle du fer et besoins

I) Le fer entre dans la composition de substances importantes, à un taux de concentration variable, comme l'indique le tableau ci-après :

	Total en g	Teneur en fer en mg/g	Fer total (en g)	Proportion du fer total (en %)
Hémoglobine	900	3,4	3	70
Myoglobine	40	3,4	0,14	3,3
Cytochromes	0,8	4,3	0,0034	0,08
Catalase	5	0,9	0,0045	0,11
Ferritine et hémosidérine	3	230	0,69	16,4
Sidérophili- line	7,5	0,4 - 1,2	0,003	0,07
Fer non hémunique Musculaire	"	"	0,5	12

2) Les besoins en fer sont couverts par l'alimentation. Cependant il faut savoir que c'est le fer minéral qui est assimilable, mais c'est à l'état de composés organiques qu'il est le plus répandu : Donc il ne suffit pas de connaître la teneur en fer des aliments, mais leur coefficient d'absorption qui, est fonction de l'aliment, du régime, et de l'état du sujet. Des méthodes chimiques et biologiques permettent de déterminer le pourcentage de fer utilisable dans un aliment. De cette étude il ressort que le fer des végétaux est utilisable de 50 à 100 %. Le fer héminique est également absorbé mais il représente un faible apport de fer.

Les aliments les plus riches en fer utilisable sont parmi les légumineuses : l'artichaut, la carotte, le céleri, etc... et parmi les fruits : la banane, la cerise.... enfin l'oeuf, et le poisson sont riches en fer.

3) Les besoins en fer sont variables chez l'homme, la femme et l'enfant. Si chez l'homme ils sont généralement largement couverts par l'alimentation, il n'en va pas de même chez la femme et chez l'enfant, et surtout chez le nourrisson.

- Chez l'homme adulte normal, le fer a un double rôle =

- Compenser l'excrétion quotidienne (minime sauf en cas d'hémorragie) il faut en moyenne 1 mg de fer par jour, mais une partie seulement du fer étant absorbée, les besoins alimentaires réels sont de 10 à 20 mg de fer par jour.

- constituer des réserves (rôle mal connu)

- Chez l'enfant

Les besoins en fer sont augmentés pendant la période de croissance.

- Chez le nourrisson

Pendant la vie intra-utérine le fœtus constitue des réserves hépatiques en fer.

Chez le nouveau-né, à ces réserves s'ajoutent l'apport lacté (dont l'importance est discutée) et un apport supplémentaire assuré par l'hémoglobine (hémolyse physiologique). Cependant la marge entre apport et besoins reste faible.

Vers le 6^{ème} mois, la masse sanguine doit augmenter de façon plus importante. On peut alors voir s'installer une anémie hypochrome (surtout si l'alimentation elastée est prolongée).

. Chez la femme : Les besoins sont augmentés par la perte en fer que représentent les règles (30 mg chaque mois) C'est du reste par ce mécanisme qu'est excrétée la plus grande quantité de fer.

? Chez la femme enceinte

Les besoins en fer sont également augmentés mais pour couvrir les besoins du fœtus, du placenta et compenser les hémorragies de la délivrance et l'augmentation des globules rouges. Ces besoins s'élèvent tout au long de la grossesse atteignant 5 mg par jour au 9^{ème} mois. Ils sont couverts par les réserves, le fer alimentaire. Signalons que coefficient d'absorption augmente pendant la grossesse.

B) Mécanisme de l'absorption du fer

L'absorption s'effectue dans les portions supérieures du tube digestif (estomac, duodénum). C'est d'elle que dépend le métabolisme du fer. Rappelons en effet que l'excrétion après absorption est minime, comme l'a confirmé l'emploi des isotopes radioactifs. Chez un homme adulte normal elle ne dépasse pas 2 à 3 mg par jour; mais puisque le fer libérable atteint un taux très supérieur, il faut admettre que des facteurs limitent l'absorption. Ce sont :

a/ Le degré de saturation de l'organisme qui est le facteur capital. Un organisme normal surchargé en fer en absorbe beaucoup moins. Ceci peut être mis en évidence par l'emploi du fer radio-actif.

De la même façon, quand la sidérophiline est peu saturée, l'absorption digestive du fer augmente. Ceci est vérifié dans les anémies ferriprives mais non dans les anémies infectieuses où, malgré un fer sérique bas, l'absorption est diminuée, mais dans ce cas le coefficient de saturation de la sidérophiline est presque normale.

b/ Forme du fer : Le fer est absorbé non à l'état organique mais à l'état minéral (Kunkel 1891) Il est ionisé dans l'estomac grâce à HCl (Shirokauer 1909) L'absorption s'effectue sous forme de sels ferreux et jamais ferriques chez l'homme (Moore; Lintzel). Signalons aussi le rôle de

- l'acide ascorbique qui réduit les sels ferriques en sels ferreux;
- la pepsine qui libère le fer de ses combinaisons organiques protéïques et favorise son ionisation.

Mais à l'heure actuelle tous ces facteurs gastriques ont un rôle qui est controversé, en particulier l'acide chlorhydrique.

D'autres facteurs ont un rôle inhibiteur :

- les acides organiques qui forment avec le fer des complexes non absorbés mais leur concentration faible dans le tube digestifs les rend inefficaces.

- les phosphates qui eux sont plus actifs, en particulier la phytine (hexaphosphate de calcium et d'inositol) qui forme un phytate de fer insoluble.

c/ lieu de l'absorption : Une certaine quantité de fer est absorbée dans l'estomac mais la plus grande partie l'est dans les cellules muqueuses du duodenum et la partie initiale du jejunum (Lintzel l'a vérifié par l'emploi de colorants) et Endicott par l'emploi de fer radio actif). En effet, après le jejunum, le milieu est alcalin et transforme le fer en sels ferriques non absorbables.

Quant à l'absorption colique elle n'est pas dutout prouvée, ce qui justifie l'administration du fer en thérapeutique par la voie buccale.

d) d/ Mécanisme

La théorie expliquant le mécanisme de passage du fer à travers la muqueuse intestinale a été élaborée par Granick.

On sait que normalement la surcharge en fer entraîne une diminution de l'absorption. Granick suppose que cet état réfractaire résulte d'un stockage de ferritine dans la muqueuse digestive. Chez le cobaye la quantité de ferritine est normalement très faible, uniquement localisée dans la région duodénale. Après ingestion de fer, la ferritine augmente et apparaît dans d'autres territoires digestifs, notamment le jejunum; le maximum est atteint en sept heures et le retour à l'état antérieur demande six jours. Si quelques heures après une injection de fer, on administre une seconde dose, il n'y a pas de nouvel accroissement de la ferritine intestinale.

Granick propose donc une interprétation de la traversée digestive du fer faisant intervenir un gradient de potentiel d'oxydo-réduction dans la cellule intestinale où, au pôle voisin de la lumière intestinale, le fer ferreux se transforme en fer ferrique qui se combine à l'apoferritine. A l'autre pôle de la cellule, le fer libéré est réduit en fer ferreux puis combiné à la sidérophiline.

Cependant cette théorie n'est actuellement pas démontrée, elle ne perce pas tous les mystères de l'absorption du fer. Comment expliquer l'accroissement de l'absorption qui accompagne la carence en fer, puisque le taux de la ferritine présent dans la muqueuse intestinale, lors des périodes digestives, est déjà presque nul normalement ?

Ces inconnues ont conduit d'autres auteurs vers des hypothèses très différentes, en particulière la possibilité de régulations neuro hormonales voire d'un centre d'encéphalique du métabolisme du fer (Schaeffer-Boeneche-Hemmler)

Donc si un certain nombre de facteurs, réglant l'absorption digestive du fer, sont connus, le mécanisme présente encore bien des points obscurs.

C) Devenir du fer dans l'organisme

I) Utilisation et transport

Après avoir franchi la barrière intestinale, le fer est transporté au foie par voie veineuse, puis à tous les organes sous forme liée (chélate) à une protéine plasmatique qui est une β_2 globuline : la sidérophiline ou transferrine. L'emploi du fer radio actif a montré que 75 % du fer administré par voie veineuse sont utilisés à la synthèse de l'hémoglobine (c'est le coefficient d'utilisation) les 25 % restants sont destinés au fer des autres tissus (voir tableau ci-dessus)

2) Réserves

Le stockage a lieu surtout dans le foie sous forme de ferritine. La ferritine est une protéine, très riche en fer (23%) formée de 2 parties : l'apoferritine (de poids moléculaire 460.000 composée de 20 à 25 subunités identiques) et de l'hydroxyde de fer colloïdal combiné à de l'acide phosphorique. On la rencontre donc surtout dans le foie, mais aussi dans la rate, la moelle osseuse. Elle est absente du sang et des muscles. Elle constitue la protéine de réserve normale en équilibre avec la sidérophiline mais par un mécanisme discuté.

Le fer est aussi stocké sous forme d'hémositérine, qui est encore plus riche en fer que la ferritine. Il est probable que l'hémositérine fixe le fer excédentaire, que la ferritine ne peut pas fixer. On la rencontre donc en cas de surcharge pigmentaire. La différence entre ces deux corps serait due à leur état physique.

Leur aspect au microscope électronique est très voisin, ce qui plaide en faveur de leur parenté. Enfin signalons que le fer peut se trouver lié à l'hémofuschine dont la nature précise reste encore inconnue.

Le fer est stocké dans différents organes selon son origine, dans le foie et la rate s'il est ingéré, dans la rate seulement s'il provient de l'hémolyse, dans le rein s'il y a hémoglobinurie.

3) Excrétion

L'excrétion quotidienne du fer est minime. Elle se fait par :

- a/ les urines : de 0, 1 à 0,5 mg par jour
- b/ les selles : 100 % par jour pour le fer excrété par absorption.
- c/ par la sueur (très peu importante)
- d / Les phanères :
 - par la coupe des ongles et des cheveux (un peu plus importante)

Elle est au maximum de 1 mg par jour chez l'homme adulte normal; chez la femme elle est plus élevée car il faut tenir compte de la déperdition en fer par les règles. (environ 30 mg par mois).

II^{ème} Partie : Rappel du métabolisme du fer dans
l'hémochromatose idiopathique

La cirrhose bronzée est caractérisée par une cirrhose hypertrophique, un diabète, une mélanodermie; son substratum biochimique étant un dépôt exagéré et étendu de fer affectant essentiellement le foie et le pancréas, plus encore le système lymphatique de ce double territoire, mais aussi la rate et la moëlle osseuse. Enfin ce dépôt peut s'étendre, mais de façon moins fréquente et moins intense, aux glandes endocrines (thyroïde, hypophyse, mais pas les glandes sexuelles), aux viscères (cœur, mais pas le muscle strié).

On sait que le fer s'y accumule sous forme de ferritine et d'hémosidérine, mais aussi sous forme d'hémofus-chine (fer trivalent). L'accumulation peut atteindre 50 fois la quantité normale. Signalons que la mélanodermie n'est pas tant due au dépôt de fer, qu'aux pigments mélaniques.

Exploration biochimique

Elle fait appel à 2 groupes de méthodes :

- Celles qui dosent le fer sanguin et des tissus,
- Celles qui utilisent le fer radio actif et permettent une étude dynamique.

I) La mesure de la sidérémie et de la capacité de fixation du fer sérique mettent en évidence des troubles du transport du fer (44)

A) Sidérémie

Un dosage du fer sérique révèle une augmentation de grande valeur d'orientation, mais inconstante. De plus, étant donnée la diversité du taux normal, il convient d'exiger de sérieux critères.

Pour un taux marqué de 129 μ /100 cc de sang chez l'homme et 110 chez la femme, moins de 5% de sujets normaux présentent un taux supérieur à 190 chez l'homme, 180 chez la femme.

Le tableau suivant résume les taux moyens des sujets normaux et des malades atteints de cirrhose bronzée.

	Moyenne	<u>Hommes</u>	<u>Femmes</u>	Moyenne	+ 2 σ
		+ 2 σ	+ 2 σ		
Chiffres normaux	134	185	123	179	
en g/100 ml					
Cirrroses bronzées	225	385	213	331	

Sur ces 86 Malades, 65 (soit 75% environ) avaient un fer sérique franchement élevé, 5 % d'entre eux avaient une sidérémie limite, il reste 20 % de malades chez lesquels le fer sérique avait un taux normal, mais le coefficient de saturation était franchement élevé. D'autre part l'hypersidérémie s'observe au cours des anémies (biérmériennes et parabiermériennes, hémolytiques, thalassémie) et des hépatites aiguës; c'est-à-dire que l'augmentation du fer sérique prend toute sa valeur du fait de l'absence d'anémie ou de la coexistence d'une anémie modérée et normochrome.

Signalons que l'infection fait baisser le fer sérique même au cours de la cirrhose bronzée.

B) Capacité de fixation du fer par le sérum

Rappelons que la sidérophiline qui transporte le fer dans le sérum n'est saturée qu'à environ 30 à 50 %.

- qu'on appelle capacité latente ou virtuelle de fixation la quantité de fer que peut fixer un sérum en plus de ce qu'il contient déjà.

- et que si à cette valeur on ajoute celle du fer sérique, on obtient la capacité totale de fixation (soit le taux de sidérophiline plasmatique)

- qu'enfin le chiffre le plus intéressant est celui du rapport fer sérique qui est le coefficient de saturation, capacité totale

Un taux normal de 0,35 - 0,40 est pathologique au-dessus de 0,60

Au cours des cirrhoses bronzées

a/ la capacité totale de fixation est légèrement diminuée par abaissement de la sidérophiline,

b/ la capacité latente est très diminuée, souvent nulle.

c/ Le coefficient de saturation est augmenté de 0,8 - 1 c'est le test le plus sensible, le plus constant, retrouvé même en cas de sidérémie normale; Dans ce cas, il s'agit sans doute d'une diminution de la synthèse de la transferrine par déficit hépatique. Cependant au cours de toute hypersidérémie des anémies Biermériennes, des hépaties, des cirrhoses, le rapport est fréquemment augmenté jusqu'à 0,7; C'est au-delà de ce chiffre, que l'hémochromatose primitive est certaine.

2) Les épreuves de charge : Elles reflètent l'absorption du fer; on sait en effet que c'est elle qui règle le métabolisme martial, et non l'excrétion. Une surcharge en fer résulte nécessairement d'un excès d'absorption.

a/ Epreuve de charge digestive : hypersidérémie provoquée par voie orale.

On fait ingérer à un sujet un sel ferreux à raison de 3 à 4 mg par Kg de poids et on dose le fer sérique toutes les 2 heures.

Chez le sujet normal on obtient une flèche au bout de 4 heures à 300 γ g/100 cc puis retour à la normale en 10 Heures environ.

Chez le malade atteint d'hémochromatose confirmée, la flèche est très diminuée, voire nulle.

L'interprétation soulève des problèmes pathogéniques. On a d'abord pensé que l'absorption digestive était très diminuée en raison d'un état réfractaire des cellules duodénales ceci représentant le stade confirmé de la maladie. Mais à un stade initial, au contraire, la capacité d'absorption digestive du fer serait très augmentée, expliquant la constitution d'une hémochromatose.

Actuellement, on admet que l'absorption digestive du fer demeure augmentée, mais que la sidérophiline étant saturée, le fer, ne peut rester dans le plasma et se déverse alors dans les tissus. Deux épreuves confirment cette théorie:

- Epreuve de charge par voie intra-veineuse; après prise de sang et injection de 10 mg de fer sous forme de sel ferreux, par voie intra-veineuse, on dose le fer sérique 5, 30 minutes et 1, 2, 3 heures après.

Chez le sujet normal, le taux monte en 5 minutes à 140% du point de départ, la chute est lente et progressive.

Dans l'hémochromatose, l'augmentation est minime ou nulle; la chute est rapide, avec retour au taux initial en 2 heures. Cette chute rapide est due à la saturation de la sidérophiline, peut être aussi à une avidité des tissus pour le fer.

- Epreuve de l'absorption du fer radio actif

Elle confirme dans de nombreux cas l'augmentation de l'absorption digestive du fer.

La technique consiste en l'ingestion de fer marqué (sous forme variable selon les auteurs de mêmes que les doses) Auparavant on mesurait le fer absorbé par comparaison entre le fer marqué ingéré et le fer marqué éliminé dans les fécès. Actuellement on mesure la radio activité du corps entier, grâce à un compteur à scintillation ce qui permet de mesurer directement la quantité de fer absorbée. (45)

C'est une technique délicate, sujette à de multiples variations (suivant la dose, le matériel utilisé) en particulier variation selon qu'il s'agit d'une dose traceuse isolée ou d'un mélange de fer radio actif et ordinaire.

Résultats

Dans quelques cas d'hémochromatoses, l'absorption digestive du fer est normale (Chodos et Coll. FINCH et FINCH)

Mais au contraire dans la plupart des cas, l'absorption est très augmentée.

3) Devenir du fer absorbé

a/ Epreuves dynamiques au fer radio actif

Habituellement les malades atteints d'hémochromatose n'ont pas de troubles de l'hématopoïèse et ne sont pas anémiques, et une anémie hypochrome doit faire suspecter un autre diagnostic, notamment l'anémie hypochrome hypersidérémique ou sidéroachrestique. Cependant les épreuves dynamiques du fer radio actif (ferrocinétiq) montrent des modifications caractéristiques.

Fer plasmatique : (Tableau I)

Normalement, lorsqu'une dose traceuse de fer radioactif de haute activité spécifique est ajoutée au plasma in vitro,

.... /

.../

puis administrée par voie veineuse, le fer radio actif disparaît selon une loi exponentielle: il reflète ainsi l'écoulement normal du fer plasmatique vers le "pool métabolique" du fer. Connaissant les valeurs de la sidérémie, des volumes plasmatique et globulaire, on peut calculer le renouvellement du fer plasmatique.

Mais des difficultés et des erreurs d'interprétation peuvent survenir. Les unes ont trait aux conditions d'observation. La diminution de la capacité de fixation du fer par le sérum des hémochromatosiques interdit l'injection directe du sel de fer; l'incubation in vitro des sels de fer avec le sérum du malade peut comporter aussi de ce fait des causes d'erreur; il faut donc que la quantité de fer ajouté soit suffisamment faible (inférieure à 300 μ g) et que l'injection soit poussée lentement.

Une autre cause d'erreur d'interprétation résulte de la nature des courbes observées dans quelques cas normaux, et dans la majorité des hémachromatoses, la disparition du fer radio actif est dans les premières minutes brutale et non exponentielle. Elle ne le devient que dans les heures suivantes.

On peut interpréter la partie exponentielle de la courbe en considérant que le radiofer d'abord passé dans les espaces extra-vasculaires ne retourne pas dans le plasma en quantité appréciable durant cette période; on peut donc tabler sur ces résultats pour calculer le renouvellement du fer plasmatique.

Par contre, la destinée du radiofer brutalement disparu dans les premières minutes est incertaine. Une partie est sans doute stockée dans le foie, une partie est remise secondairement en circulation comme en témoigne le pourcentage de radio activité apparaissant dans la masse des globules rouges; celui-ci est plus élevé que le taux initial lié à la globuline du plasma. Les facteurs qui commandent la remise en circulation de ce fer sont inconnus.

Le temps de renouvellement du fer plasmatique est un peu ralenti : 160 minutes en moyenne (118 à 244) au lieu de la valeur normale de 100 (Finch). BOTHWELL le considère comme normal. La quantité renouvelée chaque jour est par contre augmentée : 46 mg au lieu de 37 selon FINCH; 56 au lieu de 32 selon BOTHWELL, soit 0,80 mg par kilogramme et par jour au lieu de 0,46. La discordance entre le temps de renouvellement et la quantité renouvelée s'explique par le taux élevé du fer sérique : le plasma contient en tout environ 3,5 mg de fer chez le sujet normal, 6 mg chez l'hémochromatosique.

Les phlébotomies répétées dans un but thérapeutique l'augmentent de façon notable.

Fer des globules rouges : (Tableau II)

Lorsqu'on injecte une dose traceuse de fer radio actif par voie intra veineuse, on peut mesurer la vitesse d'utilisation du fer radio-actif pour la synthèse de l'hémoglobine et le coefficient de fer utilisé lors de cette synthèse. Dans ces conditions si la vitesse d'utilisation est inchangée, le coefficient d'utilisation tombe de 75 ± 10 p. 100 à 30 à 40 p. 100: le fer semble détourné de la synthèse de l'hémoglobine au profit du stockage.

En réalité, l'utilisation du fer radio-actif par les hématies est inversement proportionnelle à la quantité de fer des réserves, mais le fer total utilisé par les globules rouges est en quantité normale : 23 à 29 mg par jour.

Connaissant le volume plasmatique et le taux renouvellement du fer plasmatique, on peut calculer le renouvellement du fer hémoglobinique : la fraction du fer des hématies renouvelée chaque jour est normale, il en résulte que la durée de vie moyenne des globules rouges est normale.

L'hématopoïèse étant normale, toute les anomalies d'incorporation du fer radio-actif ne font que traduire la tendance de l'organisme à une mise en réserve excessive du métal.

TABLEAU I

Renouvellement du fer Plasmatique

	en mg par jour	en mg par Kg et par jour	Fraction du fer plasmatique total enlevée par heure
Normaux ...	17 30 40	0,29 0,46 0,62	0,29 0,46 0,66
Hémochromatose	36 50 56	0,59 0,80 1,01	0,35 0,43 0,58
Hémochromatose traitée par saignées	68 87 106	1,05 1,55 2,20	0,60 0,89 1,08
Cytosidérose	34	0,46	0,29

TABLEAU II

Renouvellement du fer des hématies

	<u>Renouvellement du fer des globules rouges</u>		Fraction de globules rouges reformés chaque jour
	en mg par jour	en mg par Kg et par jour	
Normaux	24	0,38	0,013
Hémochromatose	23	0,47	0,017
Hémochromatose traitée par saignées	76	1,36	0,076

b/ Mise en réserve dans les tissus

On rappelle que le fer s'accumule dans les tissus sous forme de ferritine et d'hémosidérine, parfois d'hémofuschine. La ferritine a été trouvée identique chez le sujet normal et chez l'hémochromatosique. En effet les diverses techniques étudiées par SIDDH (électrophorèse en gel d'amidon, ultra centrifugation, électrophorèse, chromatographie de l'hydrolysat trypsique) ont montré un comportement identique des ferritines des deux types de sujets. Il n'en reste pas moins qu'il peut s'agir de différences portant sur un acide aminé neutre ou sur la structure tertiaire.

Rappelons aussi que la surcharge ferrique affecte essentiellement : foie, rate, mais aussi pancréas, autres glandes endocrines (thyroïde, hypophyse, mais épargne les glandes sexuelles) On peut la mettre en évidence :

) - essentiellement par la ponction-biopsie du foie

A la phase initiale on trouve des granules d'hémosidérine à l'intérieur des cellules hépatiques, spécialement les éléments cellulaires dispersés à l'apériphérie du lobule. D'abord en fines granulations siégeant vers le pôle biliaire de la cellule, les granules tendent à envahir ensuite complètement la cellule. Quand l'accumulation est devenue massive et que la structure est altérée les granulations se fondent en formant des blocs de pigments irréguliers et intensément colorés. Si les cellules sont détruites des blocs de pigments se trouvent libérés dans le tissu scléreux et peuvent simuler des macrophages. A cette sidérose s'associe une sclérose d'abord insulaire et périlobulaire qui finit par morceler le parenchyme, et à laquelle s'ajoutent parfois des infiltrations lymphoplasmocytaires.

Le dépôt des pigments intéresse également, quoique plus tardivement, les cellules de KUPFER. On oppose classiquement le dépôt de pigment primitivement parenchymateux de l'hémochromatose idiopathique au dépôt primitivement Kupférien des hémositéroses post-transfusionnelles. Mais des exceptions ont été signalées (CAROLI et ETEVE). Les difficultés d'interprétation histologique de la ponction biopsie sont de deux ordres (I,25)

- Dans les cas au début un dépôt de fer avec sclérose minime pose le problème des limites de la maladie. C'est souvent le cas des fratries ou des descendants de cirrhoses bronzées confirmées.

- A l'opposé, dans certaines cirrhoses une sclérose importante avec sidérose moyenne rend la distinction délicate entre la cirrhose compliquée de sidérose et l'hémochromatose vraie.

La ponction-biopsie du foie ne donne habituellement lieu qu'à une interprétation histo-chimique. D'après certains auteurs (WARTER, BRUECKEL et Coll. (46) il y aurait un gros intérêt à faire également un dosage chimique. La corrélation entre le dosage et l'histologie paraît bonne dans l'hémochromatose. Elle serait par contre mauvaise dans les cirrhoses, au cours desquelles la pigmentation hémositérosique serait beaucoup plus intense que ne le justifie la quantité de fer présente. L'hémositérine se voit mieux au microscope optique que la ferritine et une hypothèse possible serait l'augmentation relative de celle-là aux dépens de celle-ci.

) - Mais étant donné les risques de la ponction hépatique il a été proposé d'autres biopsies pour confirmer le diagnostic. La biopsie cutanée de grande valeur lorsqu'elle est positive. Elle montre outre l'atrophie de l'épiderme et l'augmentation de la mélanine, le symptôme caractéristique: le dépôt d'hémositérine autour des glandes sudoripares.

Mais les résultats sont variables avec les auteurs, ALTHAUSEN le retrouve 7 fois sur 13, BUCHMAN et SCHENZ jamais. Dans ce cas on a proposé le dosage spectrographique du fer. On a aussi proposé la biopsie de la muqueuse gastrique (DEBRAY, CACHIN, F. BESANCON) plus inoffensive. A un stade assez avancé de la maladie l'hémosidérine envahit les cellules de la muqueuse gastrique (glandes tubulaires, tissu interstitiel) Par ailleurs, celle-ci garde toute son activité sécrétoire.

- Enfin la ponction sternale (RATH, FINCH, MOURIGNAND) montre d'abondants dépôts de fer dans la moelle osseuse. Mais on les observe aussi dans d'autres affections telles que, anémie hémolytique, infection, cirrhose, néphrites. D'autre part, on est en droit de se demander s'il existe un rapport entre un excès de dépôt de fer et son dépôt médullaire. Cependant chez les hémochromatosiques présentant de plus une anémie mégaloblastique (9 sur 35) KOSREWSKI a retrouvé des granules d'hémosidérine dans les plasmazellen de la moelle; 2 sur 10 hémochromatoses sans anémie en présentaient aussi.

C) Elimination du fer

Comme chez le sujet normal, elle est peu importante dans l'hémochromatose.

- Le test de ROUS met en évidence la présence de granules d'hémosidérines dans le culot de sédimentation des urines.

- Le fer urinaire peut être dosé, mais c'est un test inconstant. Normalement inférieur à 1 mg par jour; il a été trouvé par SCHWARTZMANN supérieur à 1,200 g chez 6 des 15 malades étudiés, ce qui ne compense pas l'excès d'absorption.

- Sidérurie provoquée : L'élimination urinaire du fer peut être augmentée de façon sensible par des produits comme l'E D T A (en injection parentérale). Le taux ne dépasse pas 0,60 mg par 24 heures, chez le sujet normal, tandis qu'en cas d'hémochromatose il dépasse 1.0 mg par 24 heures.

Les difficultés de dosage de ces microdoses sont écartées si on remplace l'E D T A par d'autres chélateurs utilisés en thérapeutique et qui provoquent dans l'hémochromatose une élimination urinaire supérieure à 15 mg par 24 heures tandis que chez le sujet normal elle reste au-dessous du mg par 24 heures.

Conclusion : L'exposé précédent montre que toutes les étapes du métabolisme du fer sont perturbées au cours de la cirrhose bronzée. Pour le clinicien les examens biologiques indispensables sont le dosage du fer sérique et du coefficient de saturation en fer du sérum, qui joints aux arguments cliniques rendront la probabilité du diagnostic très grande. Cependant, en raison de la thérapeutique qui doit sanctionner ce diagnostic, il paraît raisonnable de ne le porter avec certitude qu'après ponction-biopsie du foie, qui dans les hémochromatoses constituées ne laisse en général pas place au doute. C'est dans les cas douteux; ou en voie de constitution que prendraient une valeur nouvelle l'épreuve de sidé-rurie provoquée et le dosage chimique du fer dans une partie du fragment de ponction-biopsie hépatique.

III^{ème} Partie : Thérapeutique

Nous n'envisagerons dans ce chapitre que la thérapeutique des troubles du métabolisme du fer. Elle a fait au cours de ces dernières années des progrès tels qu'elle autorise des espoirs non seulement dans l'hémochromatose primitive, mais même dans les hémosidéroses secondaires, jusqu'alors au-dessus de toute ressource. Puisque l'hémochromatose possède dans son organisme un excès de fer dû à une absorption supérieure à la normale, on peut envisager la suppression de l'absorption et l'évacuation des réserves en excès.

1) Les méthodes les plus utilisées pour bloquer l'absorption consistent en l'emploi de composés qui forment avec le fer une combinaison insoluble. Avant tout il s'agit des phosphates et au premier chef de l'inosito hexaphosphate (ou phytate) de calcium et de magnésium. La prise avant chaque repas de 2 g. de phytate peut donc être proposée. On évitera en outre en principe - c'est en pratique extrêmement difficile - les aliments particulièrement riches en fer. Les résines cationiques n'ont été qu'envisagées et n'ont pas été essayées en clinique. L'emploi des chélateurs récents semble prometteur et nous y reviendrons.

2) En fait les moyens d'action thérapeutique du médecin portent essentiellement sur l'élimination du fer en excès. Deux procédés peuvent être employés; l'un s'efforce d'éliminer le fer des réserves et agit donc directement sur le métal en excès; l'autre vise à obliger l'organisme à puiser dans sa réserve martiale pour reconstituer l'hémoglobine perdue au cours de saignées répétées.

a/ La méthode des saignées massives répétées est à l'heure actuelle encore le traitement de fond des hémochromatoses idiopathiques. Elle postule que les malades possèdent

.../

.../

une capacité suffisante de synthétiser l'hémoglobine. FINCH et COLL. ont calculé cette capacité et Montré que la totalité ou presque totalité du fer des réserves, considéré jusqu'alors comme un dépôt irréversible, pouvait être mobilisé pour faire face aux besoins de l'hématopoïèse. La thérapeutique suivie est extrêmement énergique. DAVIS et ARROWSMITH en 1950 pratiquaient une saignée quotidienne de 500 ml de sang (avec réinjection du plasma) jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine tombe à 11 g %. Au bout de 3 semaines le traitement était repris. En tout 25 à 45 litres de sang étaient enlevés chaque année, correspondant à 12 à 22 g. de fer, soit 3 à 5 fois la teneur totale en fer du corps humain normal. Un traitement de ce type avec des variations mineures a été institué par de nombreux auteurs.

En France, parmi d'autres auteurs, CACHERA, DARNIS et FAUVERT ont traité 12 cas, enlevant 700 ml tous les 10 jours pendant plusieurs années, avec une tolérance parfaite dans 10 cas sur 12 (11,12).

Les résultats thérapeutiques d'ensemble sont bons. L'état général est presque toujours très amélioré, l'asthénie régresse, les douleurs abdominales disparaissent lorsqu'elles existaient. L'insuffisance sexuelle n'est pas améliorée. Des signes physiques, c'est la mélanodermie qui est le plus souvent influencée, souvent aussi l'hématomégalie diminue. Le taux du fer sérique n'est abaissé qu'inconstamment et de façon transitoire. Par contre les auteurs qui ont pratiqué des ponctions-biopsies ont noté la remarquable diminution, allant dans quelques cas jusqu'à la disparition de la surcharge ferrique histologique. A l'inverse, la sclérose hépatique n'est pas modifiée (8,18)

b/ Les méthodes visant à éliminer le fer -

La première en date fut le BAL (British anti-lewisite ou 2-3 dimercoptopropanol) qui fût proposé à la suite des

.../

.../

premiers résultats obtenus au cours de la maladie de Wilson sur l'élimination du cuivre. Le BAL ne s'est pas montré capable de mobiliser les réserves de fer de l'organisme et l'augmentation du fer urinaire fût minime (46). Par contre, dans presque tous les cas le fer sérique fût abaissé et la saturation de la sidérophiline diminua. Le mode d'action du BAL, comme dans le cas de la maladie de Wilson d'ailleurs, nous paraît devoir consister plutôt dans la réactivation de certains enzymes dont les groupes sulfhydryles seraient bloqués par les métaux lourds, que dans une élimination urinaire du métal, toujours minime par rapport aux réserves présentes.

- Les chélateurs -

Les chélateurs sont des corps capables de se combiner avec des cations non monovalents pour former des complexes stables dans lesquels le métal a perdu ses propriétés ioniques. Le chélateur est donc capable d'arracher le métal à des combinaisons même insolubles, pour le faire passer en solution et être ensuite éliminé avec l'agent chélatant.

L'agent chélateur le premier à être utilisé fût l'éthylène-diamine tétracétate de sodium ou E.D.T.A. (Versène, Complexon)

L'E.D.T.A. donné per os n'interfère pas avec l'absorption normale du fer. Le complexe fer E.D.T.A. est donc dissocié dans le tube digestif. Par contre un tel complexe injecté par voie parentérale n'assure pas la guérison d'une anémie ferriprive, il n'est pas dissocié à l'intérieur de l'organisme. On a donc tenté d'utiliser l'E.D.T.A. en injection pour favoriser l'excrétion du fer. Si, l'augmentation de l'excrétion du fer est indiscutable, au point que WARTER a proposé l'injection d'E.D.T.A. et le dosage du fer urinaire comme test biologique des surcharges partiales (46), cette augmentation reste très faible et dénuée de toute valeur pratique, ne dépassant pas 1 à 2 mg par jour.

Signalons que récemment, en utilisant l'E.D.T.A. en union avec des solutions de sidérophiline, des éliminations urinaires supérieures à 10 mg ont été obtenues. Il s'agit là d'un résultat très intéressant mais ces méthodes ne peuvent être employées en grand nombre étant donné les problèmes que posent l'obtention et l'emploi de la sidérophiline.

L'E.D.T.A. ne devait être qu'un premier jalon dans les progrès de la thérapeutique chélatrice. Successivement ont été proposés le diéthylène triamine penta acétate (16) (D.P.T.A.) puis le desferrioxamine, composé tiré initialement d'actinomycètes. Elle donne un complexe coloré en brun rouge avec le fer trivalent, pour lequel elle possède une affinité exceptionnellement élevée. Elle ne semble pas toxique aux doses thérapeutiques qui sont de l'ordre de 500 mg à 1200 mg. D'abord injectée en perfusion lente de plusieurs heures, elle peut aujourd'hui être donnée en deux injections intramusculaires, permettant ainsi possible un traitement de plusieurs mois. (30,49)

L'injection de ces chélateurs à un sujet normal provoque en quelques jours une élévation de l'élimination en fer (1 à 3 mg) tandis que le fer sérique s'élève notablement dans les heures qui suivent l'injection. L'excès de fer du sérum, contrairement à ce qui se passe pour le sérum normal, est dialysable, montrant que le fer est lié à une petite molécule (30)

Chez les malades atteints d'hémochromatose l'excrétion urinaire s'élève beaucoup plus. Elle est au moins de 10 à 20 mg par jour, elle semble avoir dépassé exceptionnellement 50 mg par jour. On peut donc espérer par cette méthode débarrasser le malade de 500 mg par mois, soit 6 g. par an si on continuait pendant un an. Les résultats peuvent donc se comparer avec ceux obtenus par saignée qui dans la plupart des cas restent supérieurs. D'après : WOHLER la desferrioxamine donnée per os serait également capable, contrairement à .../

l'E.D.T.A, d'empêcher l'absorption digestive du fer (49)

Les chélateurs ont donc acquis aujourd'hui une valeur non plus seulement théorique mais thérapeutique. Dans l'hémochromatose idiopathique la saignée nous paraît encore actuellement le traitement le meilleur : malgré les apparences, la servitude est moindre que celle d'un traitement parentéral permanent, sans parler du coût du traitement. Le contrôle de la quantité de fer enlevée est très facile avec les saignées, difficile avec les chélateurs, obligeant à des dosages fréquents de fer urinaire pour vérifier que leur effet se maintient. Cependant dans l'avenir on peut envisager un traitement associant les saignées aux chélateurs. Par contre l'immense progrès que cette thérapeutique apporte concerne les cas d'hémochromatose secondaire; ces sujets que seules font survivre les transfusions sont menacés de mourir d'hémochromatose; l'effet des chélateurs est aussi marqué chez eux que dans l'hémochromatose idiopathique. L'élimination de 15 mg par jour, 450 mg par mois, contrebalance l'effet de 900 g. de sang par mois. Ce traitement devrait être envisagé et mis en oeuvre, chez tout sujet destiné à devenir un polytransfusé. On pourra ainsi probablement, dans un avenir proche envisager une survie indéfinie pour de nombreuses anémies aplastiques ou hémolytiques pour lesquelles la principale menace actuelle est l'hémochromatose.

IV^{ème} Partie : Aspect génétique

Depuis les travaux de SHELDON l'hémochromatose idiopathique est considérée comme une affection congénitale. La lenteur de son évolution, la très faible quantité de fer qui s'accumule chaque jour obligent à admettre que le début de cette accumulation remonte à l'enfance. Une affection métabolique congénitale à toute chance d'être familiale. Aussi de nombreux travaux se sont-ils efforcés de mettre en valeur ce caractère familial, puis, dans une étape ultérieure, le mode de transmission génétique de la maladie.

1) Position du problème

Le problème peut être posé sur le plan clinique ou sur le plan biologique. Sur le plan clinique il existe incontestablement des familles où plusieurs germains ont présenté le tableau complet de l'hémochromatose. Cependant ces familles restent peu nombreuses et la plupart des cas restent sporadiques. On est donc amené, pour tenter une étude statistique, à faire appel à des stigmates biologiques et avant tout aux symptômes de surcharge en fer. Aussi, avant d'entrer dans le détail de ces recherches et des résultats qu'elles peuvent fournir, convient-il d'en discuter la légitimité.

Deux points de vue s'opposent en effet : l'un considère que en dehors de l'hémochromatose idiopathique ou provoquée (transfusions cytosidérose nutridionnelle) une biopsie hépatique, surtout chez un sujet jeune, ne devrait pas montrer de surcharge ferrique. L'autre envisage l'hémochromatose comme un des aspects d'une cirrhose, au cours de laquelle le dépôt de fer serait provoqué par les conditions mêmes qui ont mené à la cirrhose. C'est ainsi que Mac DONALD et MALLOY (28,29) CACHIN, CAROLI et leurs collaborateurs trouvent dans un nombre de cas très élevé une association éthylique et hémochromatose, et des dépôts d'hémosidérine à l'autopsie des .../

cirrhotiques. De plus, la surcharge ferrique expérimentale ne produit pas à elle seule une cirrhose pigmentaire typique. Ce problème est difficile à résoudre : dans quelques cas (CAROLI et ETEVE) des ponctions-biopsies successives faites chez un même cirrhotique ont permis de déceler l'apparition et l'accumulation du pigment ferrugineux. Si on envisage toutefois la question sous l'angle opposé on peut observer avec DARNIS (II) que l'hémochromatose est rare dans le cadre général de la cirrhose. De plus, si la surcharge en effet à elle seule ne provoque pas l'hémochromatose chez l'animal, elle le fait peut être chez l'homme; la cytosidérose des Bantous en est souvent très voisine et l'hémosidérose terminale des poly-transfusés ne s'en distingue que par l'étiologie.

C'est par l'étude statistique de la sidérose dans des foies d'autopsie ou de biopsie qu'on peut espérer résoudre la question. La référence la plus souvent citée est celle de ZIMMERMANN et coll. (50) qui trouvent à l'autopsie de leurs sujets dans 13 % des cas du fer histologiquement décelable, et parmi eux figuraient des cas où une hémolyse justifiait l'existence de dépôt ferrugineux. Encore peut-on penser que les constatations d'autopsie ne sont pas absolument superposables à celles qu'on peut faire in vivo; SCHEURER, WILLIAMS et MUIR WONT examiné le foie de 29 sujets morts des suites d'accidents ou de suicides, avec 8 fois une faible positivité de la réaction de Perls. Au contraire dans une série de 200 biopsies de routine la proportion fût beaucoup plus basse (20)

Les considérations précédentes obligent donc à faire une réserve sur la discussion qui va suivre. Il se peut que certaines hypersidéroses décrites comme familiales ou héréditaires soient acquises, en relation avec un régime déficient ou une lésion digestive. Cependant ces surcharges en fer, survenant en dehors de toute cirrhose, le plus souvent chez des sujets jeunes, ne donnent qu'exceptionnellement prise à cette critique.

2) Deux phases peuvent être distinguées dans l'évolution du problème : celle de la description d'observations, celle d'études systématiques.

a/ Le nombre des formes familiales est relativement restreint. FINCH et FINCH ont pu trouver seulement sept cas démontrés histologiquement sur 707 malades. Mais dans beaucoup de cas la recherche histologique n'est pas pratiquée. En France on connaît les observations de HARVIER et coll. LESIEUR et surtout BOULIN et BAMBERGER dont la famille, avec ses 4 malades dans une fratrie de 8 sujets, et les anomalies observées chez plusieurs descendants (mais dont un grand nombre se sont malheureusement refusés aux examens complémentaires) représente l'exemple le plus frappant de toute la littérature mondiale. De ces observations ressort une constatation le tableau complet de la maladie est beaucoup plus souvent observé chez les frères du malade que chez les ascendants ou descendants. Très peu d'observations d'hémochromatose complète portant sur deux générations successives sont en effet connues.

Ces données qu'il faut interpréter avec prudence en raison de la date tardive à laquelle le tableau clinique se complète, ce qui rend difficile l'étude des ascendants (alors que les descendants sont encore cliniquement indemnes), ont d'abord fait considérer l'hémochromatose, tout au moins la maladie complète, comme transmise selon le mode autosomique récessif.

b/ L'exploration systématique a été conduite par la plupart des auteurs sur un nombre très restreint de familles. Elle a mis en oeuvre, selon les cas, l'exploration biologique ou l'étude anatomo-pathologique.

DAVISON (13) MORGAN (3) BOTHWELL et coll. (4) BRICK (6), JOHNSON et FREY (21) PIRART (36) CONTE et coll (9) ont tous pu mettre en évidence des anomalies, le plus souvent dans la fratrie, parfois chez un fils : JOHNSON et FREY notamment ont examiné 36 membres de 3 générations d'une famille.

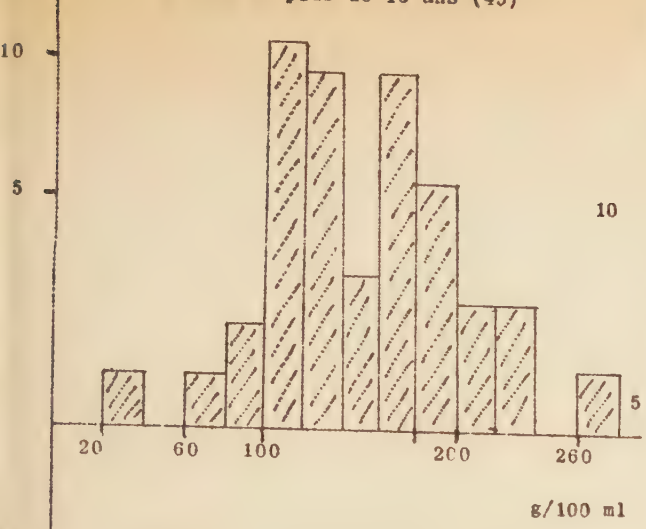
La présence de fer par ponction-biopsie a été démontrée chez un des fils et chez un petit-fils (sur 7 ponctions-biopsies faites en tout).

L'examen de la littérature montre que parmi ces travaux qui n'explorent pas systématiquement les descendants mais examinent l'ensemble des familles des malades; le travail le plus complet est dû à WILLIAMS, SCHEURER, et SHERLOCK (47). Ils ont étudié 46 parents de 17 malades, et la ponction-biopsie a été effectuée dans tous les cas. Seule la présence de fer à la ponction-biopsie était considérée comme positive. Cette réponse positive a été obtenue dans 28 cas sur 46. Sur ces 28 sujets, 12 présentaient une pigmentation cutanée considérée comme anormale, bien que plus discrète que chez les malades eux-mêmes. Chez 3 d'entre eux une hépatomégalie fût observée. Une différence très nette était observée entre le taux du fer sérique chez les sujets à dépôts de fer (moyenne 170 μ g) et ceux sans dépôts (moyenne 109 μ g). Cependant si cette différence moyenne est indiscutable un certain nombre d'individus faisaient exception, et la moyenne du fer sérique des hémochromatosiques eux-mêmes s'établissaient à 230 μ g.

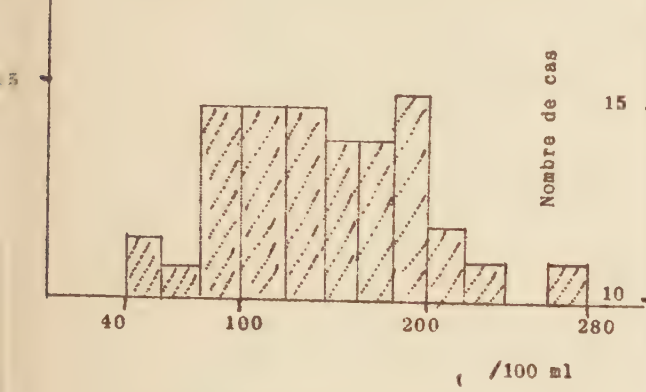
	+	-
Frères	7	4
Soeurs	4	0
Fils	II	I
Filles	1	10
Neveux	4	I
Nièces	0	3
Petit.-Fils	I	0
Petite-Fille	0	I

Tableau : présence de fer suivant les relations familiales.

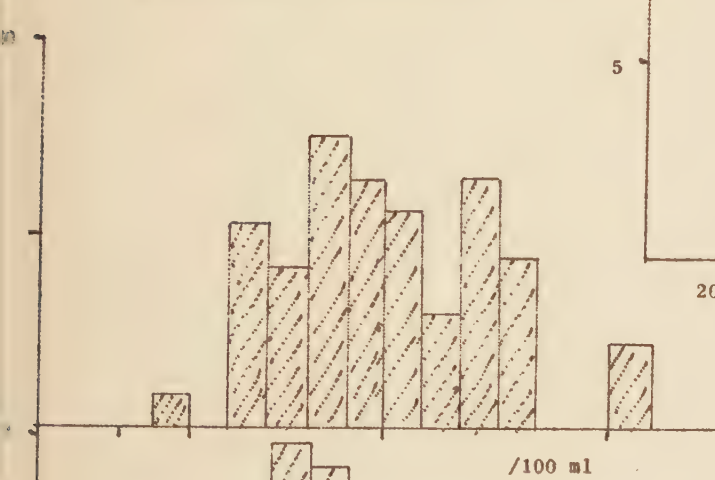
Filles de plus de 15 ans (45)



Filles de moins de 15 ans (35)

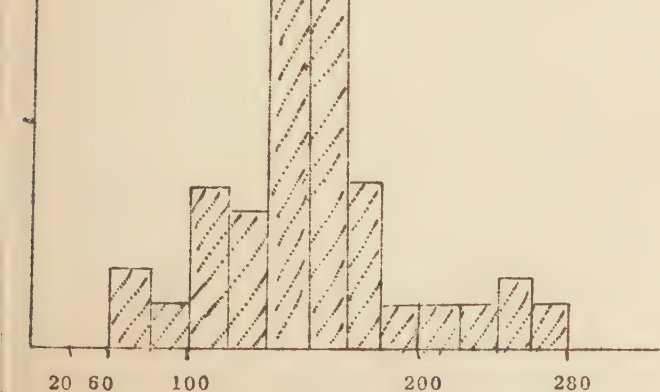


Fils de plus de 15 ans (40)

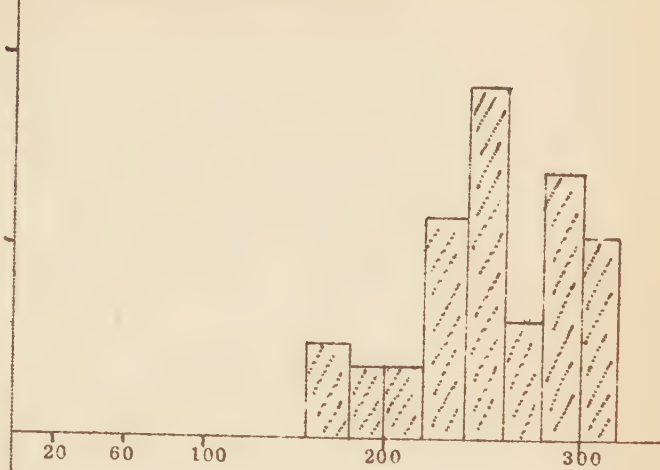


/100 ml

Fils de moins de 15 ans (41)



Hémochromatosiques (40)

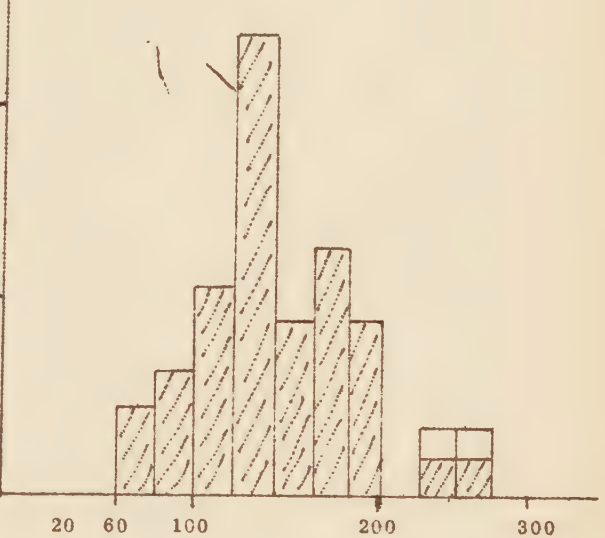


g/100 ml

Témoins

Hommes de plus de 15 ans (38)

Fer sérique chez les descendants
d'hémochromatosiques



Le tableau précédent montre laprésence de fer histologiquement décelable (dans 5 cas supplémentaires un excès de ferritine fût décelé au microscope électronique) en fonction du degré de parenté. Il est surprenant de voir que les soeurs sont atteintes plus souvent que les frères, alors que tous les fils (sauf un) et les neveux (sauf un) ont un excès de fer et qu'une seule fille sur 10, et aucune nièce n'en présentent.

D'un tel travail, quelque important qu'il soit, il n'est pas possible de tirer une conclusion statistique. Bar-nons-nous pour l'instant, à constater que 28 sur 46 soit 63 % des sujets ont dans leur foie du fer histologiquement décelable et que cette proportion passe à 79% si l'on prend en considération les résultats de lamicroscopie électronique.

Depuis 1952, R. DEBRE, M. LAMY et coll. J.C.DREYFUS et G. SCHAPIRA se sont livrés à une enquête sur l'hérédité de l'hémochronatose. Cette enquête a porté à ce jour sur 161 descendants directs de malades, 81 filles et 80 garçons. Elle a été rendue difficile par la fréquence de la stérilité chez ces malades.

I) Jusqu'en 1960, par désir de ne pas inquiéter les familles, l'enquête a été uniquement humorale. Elle a consisté en un dosage de fer sérique, souvent répété à plusieurs reprises, et en une mesure de la saturation en fer du sérum. Les résultats du dosage du fer sérique sont présentés dans la figure ci-contre On y a présenté d'une part les valeurs pour 38 témoins (moyenne 140 μ g), et pour 40 hémochronato-siques (moyenne 252 μ g), d'autre part pour les descendants qui ont été répartis selon l'âge et le sexe. En effet les anomalies sont beaucoup plus fréquentes chez les garçons que les filles, conformes en cela à la différence de fréquence de la maladie elle-même, et que d'autre part chez les garçons

.../

.../

avant la puberté le syndrome n'est le plus souvent pas encore constitué. On peut voir en effet qu'il n'y a pas de différence entre les groupes des filles au-dessus et au-dessous de 15 ans, alors que le groupe des garçons de plus de 15 ans (moyenne 195 μ g) est nettement différent de celui des garçons de moins de 15 ans (moyenne 135 μ g). Ce groupe est intermédiaire entre celui des témoins et celui des malades.

De ce travail on a conclu que le groupe d'étude le plus valable était celui des garçons de plus de 15 ans, les enfants les plus jeunes n'ayant pas eu le temps de constituer une hypersidérose et le phénomène pouvant être compensé, chez les filles pubères, par les pertes de sang menstruel.

Dans le groupe des garçons de plus de 15 ans environ 50% des sujets ont un fer sérique et un coefficient de saturation élevés. De plus la variance étudiée sur un groupe de 30 fils (DEBRE et coll.) s'est montrée beaucoup plus grande chez ces fils que dans les autres groupes. Bien qu'il soit fréquent que la variance d'hétérozygotes soit supérieure à celle de sujets homozygotes, ce fait est en faveur de l'hétérogénéité du groupe de fils.

2) Depuis 1960 J.C. DREYFUS et G. SCHAPIRA ont entrepris l'étude par ponction-biopsie des descendants se limitant jusqu'à maintenant à ceux qui présentent un fer sérique élevé. Huit sujets ont été biopsiés.

Sur ces huit sujets (6 hommes et 2 femmes) sept ont présenté des dépôts de fer à la ponction-biopsie. Parmi eux quatre fois la quantité de fer présente était faible, deux fois moyenne, une fois aussi intense que dans une hémochromatose constituée. Le seul cas négatif fût celui d'une jeune fille de 19 ans, qui, à la suite d'un épisode anémique dont nous n'avons pu préciser la nature, avait vu le taux de son fer sérique s'abaisser considérablement (41).

Dans deux des cas positifs l'éthylisme pouvait être invoqué, et une stéatose sans sclérose était visible sur les coupes.

L'étude histologique que nous venons de présenter permet d'affirmer la réalité de la surcharge ferrique chez tous les sujets qui avaient présenté, à des examens répétés, une hypersidérémie.

Il ne permet pas d'établir si l'hypersidérémie précède ou suit la surcharge tissulaire.

3) L'étude du métabolisme martial chez les descendants d'hémochromatose vient d'être complétée par le dosage de l'élimination du fer urinaire sous l'influence des chélateurs.

Les travaux ont porté jusqu'ici sur 5 cas (deux filles et trois fils)

Le fer urinaire a été dosé après injection intra-musculaire de 400 mg de desferrioxamine dans 10 ml de soluté physiologique.

Sur le tableau, on peut comparer les résultats obtenus chez un sujet normal (fausse hémochromatose) à ceux obtenus.

- dans des hémochromatoses
- dans des hémosidéroses post transfusionnelles
- chez les descendants de cirrhose bronzée.

Nous n'avons pu encore effectuer ce test chez d'autres sujets témoins. Les auteurs qui en ont fait la pratique (Moeschlin, Ehler) estiment que l'élimination urinaire à la suite de l'injection de desferrioxamine peut atteindre 1 à 2 mg chez un sujet normal.

Dans ces conditions, l'élimination que nous obtenons chez les descendants de cirrhose bronzée, bien que supérieure à celle de notre sujet témoin, ne serait pas significative.

Au contraire chez les malades atteints d'hémochromatose l'excrétion urinaire est considérable, dépassant 10 mg et pouvant atteindre 35 mg avec une seule injection de chélateur. Il en est de même pour les 2 enfants présentant une hémosi-
déiose secondaire.

Témoin

M.R. 39 ans

Elimination sous
desferrioxamine

0,655 mg

Hémochromatoses

Mme G. 50 ans

36

Mr P. 41 ans

13,4

Mr L.C. 60 ans

14,3

Mr C. 60 ans)

6,75

Mme F. 38 ans)

10,4

) traités par saignées

Hémosidéroses post-transfusionnelles

Mr B. 3 ans

7 à 15 (dosages

Mr L. 8 ans

5 à 20 multiples)

Descendants d'hémochromatose	Fer Sérique (μ)	Capacité Virtuelle	Fer sérique capacité totale	
Mr L.C. 37 ans	185		0,53	0,950
Mlle G.D. 19 ans (traitée.)	210	0	0,60	1,66
Mr I.G. 24 ans	290		0,95	1,22
Mlle G.C. 16 ans	380		0,88	0,8
Mr L.C. 42 ans (traitée)	410	0	1	1,44

En conclusion, les descendants d'hémochromatosiques que nous avons étudiés présentent un fer sérique élevé et une surcharge en fer démontrée dans 7 cas par ponction-biopsie. Par contre l'épreuve d'hypersidérurie provoquée montre que cette surcharge reste, dans tous les cas où l'épreuve a pu être pratiquée très modérée.

CONCLUSION

L'ensemble des travaux précédents, laisse peu de doute quant à la possibilité de transmission génétique de l'anomalie du métabolisme du fer. Permet-il de trancher sans équivoque du mode de cette transmission?

Les recherches basées sur le dosage du fer sérique et de la capacité de saturation en fer du sérum ont montré des anomalies chez la moitié des fils âgés de plus de 15 ans; ce qui permet de conclure à une transmission dominante, sinon de la maladie du moins de la tare portant sur le métabolisme du fer.

WILLIAMS et coll. (47) trouvent dans la famille des malades environ 75 % d'anomalies. Ils en concluent à une transmission de type intermédiaire. Les malades seraient homozygotes, les hétéro-zygotes présentant seulement une anomalie du métabolisme du fer. Si deux hétéro-zygotes se mariaient, un sur 4 de leurs enfants serait indemne, deux auraient un trouble du métabolisme du fer, un la maladie constituée. En accord avec ce concept est la fréquence plus grande de la maladie dans les fratries des malades, que chez leurs enfants, et aussi les cas, à vrai dire rares, d'hémochromatose lors d'unions consanguines (LESIEUR, NUSSBAUMER et coll. CONTE et coll. DEBRE et coll.) Cependant si ce concept est exact, tous les descendants, au moins mâles, de malades homozygotes, devraient montrer les stigmates de l'hétérozygotie. Il est loin d'en être ainsi dans notre série, mais nous ne pouvons être absolument affirmatifs car la moitié des fils dans la série de WILLIAMS, et coll. possédaient du fer visible à la biopsie bien qu'ayant un fer sérique normal. Il est donc actuellement impossible de décider en faveur, soit de l'hérédité dominante, soit de l'hérédité intermédiaire. Notons toutefois que dans tous les cas l'anomalie du métabolisme du fer serait dominante.

Traitement prophylactique :

Il est légitime de mettre en oeuvre tous les moyens y compris la ponction biopsie pour mettre en évidence la surcharge ferrique chez les descendants. Cette surcharge semble en effet peu marquée chez les sujets jeunes et il suffit d'inscrire le sujet comme donneur de sang pour être pratiquement sûr d'éviter une révolution ultérieure vers la surcharge confirmée.

V^{ème} Partie Mécanismes Pathogéniques

Nous n'insisterons pas sur le rôle du fer dans la genèse des troubles cliniques, il a été longtemps discuté. Cependant l'amélioration par les saignées et surtout par le traitement prolongé par les chélateurs (car c'est un argument plus direct) laisse peu de place au doute sur son rôle, malgré l'impossibilité de reproduire la totalité du syndrome expérimentalement. Une tentative d'explication du mécanisme biochimique résulte des travaux de WITZLEBEN et CHAFFEY (48) Ceux-ci ont montré que de nombreux enzymes sont sensibles à l'excès de fer, notamment la glucose-6-phosphatase des microsomes, et l'hypothèse proposée est que l'excès de métal pourrait réduire le nombre des groupes sulfhydryles disponibles dans les protéines absorbant ainsi le fonctionnement biochimique des cellules.

Le problème le plus important semble être celui de l'accumulation excessive de fer : Au cours de la cirrhose bronzée en effet l'organisme accumule du fer en grand excès, puisque au lieu de 4 à 5 g il peut en contenir plusieurs dizaines. Un excès de 20 g. de fer, constitué en 40 ans, implique un accroissement moyen de 1,5 mg par jour. Cet accroissement est-il dû à une modification du mécanisme d'absorption de transport, ou de mise en réserve, ceux de l'utilisation, paraissent intacts. De nombreux travaux se sont récemment efforcés de répondre à ces questions sans qu'une réponse satisfaisant ait encore pu être trouvée. La lenteur de formation de ces dépôts constitue une difficulté (Cependant récemment deux observations d'hémochromatose chez le nouveau-né ont été rapportées 10,27)

I - L'absorption du fer

Il existe certainement une augmentation de l'absorption, puisque, nous le savons, l'élimination du fer utilisé est normalement minime, et c'est la limitation spontanée de
.../

l'absorption qui empêche la surcharge de l'organisme en fer. Mais son mécanisme reste obscur. La seule thèse cohérente qui ait été soutenue est celle du bloc de la muqueuse de GRANICK. Mais outre son imprécision, elle a été récemment battue en brèche; la prise de fer n'empêcherait pas le passage ultérieur du fer radio-actif (7). La régulation de l'absorption -et les défauts de cette régulation- restent encore mystérieux.

Le régime très riche en fer (cytosidérose) des Bantous un traitement martial prolongé, ont pu parfois donner naissance à une hémositérose. De même . il est possible chez l'animal de provoquer une hypersidérose alimentaire. Cette sidérose alimentaire est peut être réversible chez l'animal (17,24) et chez l'homme (33)

2.- Le transport du fer

Les altérations des mécanismes de transport du fer peuvent s'envisager sous deux aspects, qualitatif et quantitatif.

a/ La régulation de l'absorption digestive par le degré de saturation de la sidérophiline peut être discutée. Des expériences sur l'absorption de fer radio-actif, avant et après saturation de la sidérophiline, ou après injection intraveineuse de sidérophiline libre de fer, n'ont pas permis de conclusion ferme. La question de la régulation de l'absorption par le degré de saturation de la sidérophiline n'est donc pas résolue chez le sujet normal. Au cours de la cirrhose bronzée, il semble bien qu'une saturation totale ou presque totale n'empêche pas dans la plupart des cas une absorption excessive.

b/ Les caractères qualitatifs de la sidérophiline semblent par contre pouvoir être mis hors de cause. Ni l'affinité pour le fer et la coloration du complexe, ni le comportement électrophorétique ou immuno-électrophorétique,

.../

.../

ni dans des essais plus récents, la nature chimique de la protéine ne paraissent subir de modification (SADDI, expériences non publiées, et BOTHWELL et COLL (5)

3.- L'utilisation

L'utilisation du fer semble normale, comme en témoigne l'absence d'anémie. Le passage du fer de la sidérophiline à l'érythroblaste devrait même être facilité, si l'on en croit les recherches sur l'utilisation du fer par les réticulocytes, qui montrent que la sidérophiline abandonne d'autant plus volontiers son fer qu'elle en est plus saturée (20-35). Certes la proportion d'une dose de fer marqué qui sera utilisée pour l'hématopoïèse est plus faible que normalement, mais cela semble être uniquement la conséquence de l'élévation du taux des réserves.

4.- L'élimination du fer n'est pas en cause. Nous avons vu que cette voie était déjà normalement très faible et que le taux du fer urinaire chez certains malades paraît supérieur à la normale.

5.- C'est sur les processus de la mise en réserve que portent actuellement la plupart des travaux.

a/ La nature du constituant constitue un premier problème. On a décrit deux pigments : l'un de nature probablement lipidique, l'hémofuschine, l'autre contenant du fer, l'hémosidérine. De nombreux travaux ont été consacrés à la nature de l'hémosidérine et à ses relations avec la ferritine. Nous avons décrit plus haut la constitution biochimique de ces corps et leur aspect aux microscopes électronique et optique.

b/ Modification du métabolisme de la ferritine

L'hypothèse actuellement la plus probable est celle d'une déviation de la régulation du métabolisme de la ferritine.

En effet dans le cadre d'une maladie métabolique deux types d'anomalies peuvent être envisagés : ou bien l'anomalie porte sur un gène de structure, ou bien sur un gène régulateur.

Dans la première hypothèse d'une anomalie de la ferritine une maladie moléculaire analogue aux maladies moléculaires de l'hémoglobine, pourrait se trouver réalisée; or on n'a pas observé jusqu'à présent de modification chimique de la ferritine elle-même (travaux de Saddi décrits plus haut) On ne dispose de même d'aucune base permettant d'envisager une lésion biochimique, une déficience enzymatique à l'un quelconque des différents stades du métabolisme du fer. Aussi est-il s'duisant d'appliquer à cette maladie les conceptions de JACOB et MONOD (20) concernant le gène régulateur.

Dans cette hypothèse la régulation de la biosynthèse de la ferritine serait génétiquement déviée. La biosynthèse excessive par absence de represseur, éventuellement commandée par l'apport de fer et réalisant une "synthèse adaptative" entraînerait, devant une utilisation inchangée vis à vis de l'hématopoïèse, une accumulation en ferritine: la production d'hémosidérine pourrait résulter du catabolisme de celle-ci.

C O N C L U S I O N S

1) Sur le plan clinique, des techniques biochimiques bien au point aident le clinicien à confirmer un diagnostic d'hémochromatose. Ce sont :

L'hypersidérémie

La saturation complète ou incomplète de la sidérophiline,

L'hypersidérémie provoquée,

que complétera, pour obtenir une certitude absolue, la ponction biopsie hépatique.

2) Sur le plan pathogénique, la discussion n'est pas close tant sur les rapports hémochromatose et cirrhose que sur l'origine même de la perturbation du métabolisme martial.

L'augmentation de l'absorption est certaine, mais son mécanisme reste inconnu. Aucune anomalie chimique de la sidérophiline et de la ferritine n'ayant pu être mise en évidence on tend à invoquer une anomalie qui porterait sur un gène régulateur. La biosynthèse de la ferritine cesserait d'être réglée par un répresseur normal et serait synthétisée en excès.

3) Sur le plan génétique, la transmission héréditaire a pu être démontrée, de même que le caractère dominant de la transmission de l'anomalie portant sur le métabolisme du fer, qui a été étudiée chez les descendants d'hémochromatose par dosage de la sidérémie, ponction hépatique et épreuve d'hypersidérurie provoquée par chélateurs.

4) Sur le plan thérapeutique, au progrès considérables que représentent les saignées répétées viendra s'ajouter dans un proche avenir la thérapeutique par des chélateurs efficaces.

Vu, le Président de Thèse ,

Vu, le Doyen de la Faculté ,

M. SCHAPIRA

M. L. BINET

Vu et permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

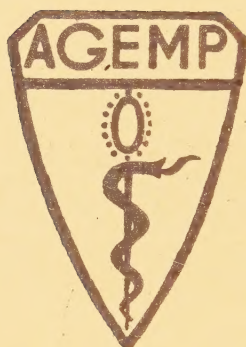
B I B L I O G R A P H I E

(Pour la bibliographie antérieure à 1958, le lecteur est prié de se référer à J.C DREYFUS et G. SCHAPIRA Le Fer Expansion scientifique Française Paris 1958)

- I - ANDRE (J) : Rev. Int. Hépatologie, 1961 II, 113
- 2 - BESSIS (M) Blood 1962, 19, 635
- 3 - BESSIS (M) et CAROLI (J) : Gastroenterology 1959, 37, 538
- 3bis BESSIS (M) BRETON (J) DREYFUS (J.C.) SCHAPIRA (G)
(Rev. Fse Etud. Clin. Biol. 1958, 3, 981)
- 4 - BOTHWELL (E.H) COHEN (I) ABRAHAMS (O.L.) PEROLD (S.M.)
Amer J. Med. 1959, 27, 35
- 5 - BOTHWELL (T.H.) JACOBS (P) TORRANCE (J.D.)
South. Afr. J. Med. 1962, 27, 35
- 6 - BRICK (I.B.) Gastroenterology; 1961, 40, 210
- 7 - CANTRILL (S) et WALSH (R.J.): Austr. J. exp. Biol. Med.
Sci. 1962, 40, 17
- 8 - CAZAL (P) MIROUZE (J) : Pathol. Biol. 1958, 34, 845
- 9 - CONTE (M) RISTELHVEBER (J) MALVEZIN (J.C.) et JULIEN (C)
Bull. Med. Soc; Med. Hop. Paris 1958, 74, 267
- 10 - COTTIER (H) : Schw. Med. Wschr. 1957, 27, 39
- 11 - DARNIS (F) : Rev. Praticien, 1958, 8, 2985
- 12 - DARNIS (F) : Pathol. Biol. 1958, 34, 1873
- 13 - DAVISON (R.H.) Brit.Med. J. 1961, ii; 1262
- 14 - DEBRE (R) DREYFUS (J.C.) FREZAL (J), LABIE (D), LAMY (M)
MAROTEAUX (P), SCHAPIRA (F) et SCHAPIRA (G) :
Ann. Human Genetics, 1958, 23, 16

- 15 - DREYFUS (J.C.) SCHAPIRA (G) SCHWARZMANN (V) et ABBOU (R)
Presse Médicale 1960, 68, 577
- 16 - FAHEY (J.L.) RATH (C.E.) PRINCIOTTO (J.V.) BRICK (I.B.)
et RUBIN (M) :
J. Lab. Clin. Med. 1961, 57, 436
- 17 - GILLMAN (T.) HATHORN (M) et CANHAM (P.A.S.)
Amer. J. Pathol. 1959, 35, 349
- 18 - GIRARD (M) Rev.Praticien 1958, 8, 3041
- 19 - HARRISON (P.M.) et HOFFMANN T.
J. mol. Biol. 1961, 4, 239
- 20 - JACOB (F) MONOD (J) J. Mol. Biol. 1961, 3, 318
- 21 - JANDL (J.H.) INMAN (J.K.) SIMMONS (R.L.) ALLEN (D.W.)
J. Clin. Invest. 1959, 38, 161
- 22 - JOHNSON (G.B.) et FREY (W.G.) :
J. Amer. Med. Assoc. 1962, 179, 747
- 23 - JUSTIN-BESANCON (L.) LAMOTTE (M) LAMOTTE-BARILLON (S)
GRIVAUX (M) D UIL (R), DI PRISCO (E)
Revue Méd. France, 1960, 41, 491
- 24 - KERR (D.N.S.) et MUIR (A.R.)
J. Ultrastruc. Res. 1960, 3, 313
- 25 - KINNEY (T.D.) KAUFMAN (N) et KLAIVIS (J.V.) N
Nature 1962, 195, 604
- 26 - LAMACHE (A) BOUREL (M) Pathol. Biol. 1958, 34, 857
- 27 - LANGE (J) et ENDLEE (B) : Dtsch. Arch. Klin. Med. 208, 53
- 28 - LAURENDEAU (T.) : A.M.A. Arch. Pathol. 1961, 72, 410
- 29 - MAC DONALD (C.A.) et MALLORY (G.K.)
Arch. Intern. Med. 1960. 105, 686
- 30 - MAC DONALD (R.A.) Arch. Intern. Med. 1961. 107. 606
- 31 - MOESCHLIN (S) (Table Ronde) Schw. Med. Wschr. 1962. 92.
I295
- 32 - MORGAN (E.H.) Astr. Ann. Med. 1961. 10, 114
- 33 - MOURIQUAND (C) : Pathol. Biol. 1961, 9, 1557
- 34 - MURHERJEE (K.L.) et SARKAR (N.Y.) Brit. J. Nutr. 1958. 12. I

- 35 - NOVIROFF (A.E.) et ESSNER (E) : Amer. J. Med. 1960, 29, 102
- 36 - PAOLETTI (C), BOIRON (M) TUBIANA (M) TRUHÄUT (R) et
BERNARD (J) Sang. 1958, 29, 492
- 37 - PIRAT (J) et GATEZ (P) : Sem. Hôp. Paris. 1958, 34 1044
- 38 - RICHTER (G.M.) J. Exp. Med. 1960, 112, 551
- 39 - SADDI (R) Rev. Franc. Et Clin. Biol. 1962 7, 408
- 40 - SADDI (R) SCAPIRA (G) et DREYFUS (J.C.)
Bull. Soc. Chin. Biol. 1961, 43, 409
- 41 - SCHAPIRA (G), DREYFUS (J.C.) SCHWARZMANN (V) et ETEVE (J)
Rev. Frs Et. Clin. Biol. 1962 5, 485
- 42 - SCHAPIRA (G) et DREYFUS (J.C.)
In. Eisenstoffwechsel) Stuttgart, 1959 G. Thieme
ed.) p.238
- 43 - SCHEVER (P.J.) WILLIAMS (R) et MUIR (A.R.)
J. Pathol. Bact. 1962, 84, 53
- 44 - SHODEN (A) et STURGEON (P) : ACTA Hæmatol. 1962, 27, 33
- 45 - THIBAUT (P) : Presse Med. 1959, 67, 731
- 46 - VAN HIEK (R) et CONRAD (M.E.) J. Clin. Invest. 1961,
40, 1153
- 47 - WARTER (J) WEILL (J.P.) : Pathol. Biol. 1958, 34, 829
- 48 - WILLIAMS (R) SCHEVER (P.J.) et SHERLOCK (S)
Quart. J. Med. 1962, 31, 249
- 49 - WITZLEBEN (C.L.) et CHAFFEY (N.J.) J. EXP. Med. 1962. 115.
115, 722
- 50 - WOHLER (F) Medizinische Klinik 1962, 57, 1370
- 51 - ZIMMERMAN (H) CHOMET (R) KULESH (M.H.) Mc WHORTER (C.A)
Arch. Int. Med. 1961. 107, 494



**AGEMP
POLYCOPIE**

8, rue Dante
PARIS - V •

Téléphone : ODÉon 58-90